

PARAGH GYÖRGY DR., KÖBLING TAMÁS DR.

DEOEC, I. Belgyógyászati Klinika, Debrecen

PERIFÉRIÁS ÉRBETEGSÉGEK KONZERVATÍV KEZELÉSE

A LEGÚJABB VIZSGÁLATOK DERÍTETEK ARRÁ FÉNYT, HOGY A PERIFÉRIÁS ÉRBETEGSÉG JELENLÉTE, ÚGYNEVEZETT ÚJ KARDIOVASZKULÁRIS RIZIKÓ EKIVALENSNEK TEKINTENDŐ, TEHÁT AZOK A BETEGEK, AKIKNEK PERIFÉRIÁS ÉRBETEGSÉGÜK VAN, UGYANOLYAN KOCKÁZATTAL RENDELKEZNEK, MINTHA KORÁBBAN MIOKARDIÁLIS INFARKTUSUK LETT VOLNA. EZT TÁMASZTJA ALÁ AZ IS, HOGY AZ 5 ÉVEN BELÜLI HALÁLOZÁS NAGYOBB A SÚLYOS PERIFÉRIÁS ÉRBETEGEKBEN, MINT VASTAGBÉL ÉS EMLŐRÁKBAN SZENVEDŐ BETEGEKBEN. EZÉRT KIEMELTEN FONTOS A PERIFÉRIÁS ÉRBETEGSÉGBEN SZENVEDŐ BETEGEK IDŐBEN TÖRTÉNŐ FELISMERÉSE, ÉS KEZELÉSE. EGYETLEN GYÓGYSZERES KEZELÉSNEK SINCSEN AZONBAN OLYAN JÓTÉKONY HATÁSA AZ ARTÉRIÁK SZKLERÓZISÁRA, MINT AZ ÉLETMÓD-VÁLTOZTATÁSNAK. A HETENTE HÁROM ALKALOMMAL VÉGZETT, 30 PERCNÉL HOSSZABB FIZIKAI AKTIVITÁS KÉPES A KLAUDIKÁCIÓS TÁVOLSÁGOT AKÁR 179%-KAL NÖVELNI. EMELETT KIEMELTEN FONTOS A SZIGORÚ DOHÁNYZÁSI TILALOM BETARTÁSA. TERMÉSZETESEN TÖREKEDNI KELL AZ AGRESSZÍV RIZIKÓCSÖKKENTÉSRE IS, VALAMINT ARRÁ, HOGY A PERIFÉRIÁS ÉRBETEGSÉG PROGRESSZIÓJÁT GÁTOLJUK, VAGY HA LEHETSÉGES, A KIALAKULÁSÁT MEGAKADÁLYOZZUK. A LEGÚJABB VIZSGÁLATOK ARRÁ FELHÍVTÁK A FIGYELMET, HOGY A STATINOK ALKALMAZÁSÁVAL AZ ATEROSZKLERÓZIS PROGRESSZIÓJA NEMCSAK LASSÍTHATÓ, HANEM REGRESSZIÓ IS ELÉRHETŐ, HA A KEZDETI LDL KONCENTRÁCIÓT LEGALÁBB 50%-KAL SIKERÜL CSÖKKENTENÜNK. AZON BETEGEKNÉL, AKIKNÉL ALACSONY HDL-SZINT MELLETT MAGAS TRIGLICERID KONCENTRÁCIÓT TALÁLUNK, A FIBRÁTOK ALKALMAZÁSA JÖHET SZÓBA. A HIPERTÓNIA, ILLETVE DIABÉTESZ „KARBANTARTÁSA” ELENGEDHETETLEN. KÜLÖNÖSEN FOKOZOTT KOCKÁZATÚ, ILLETVE HALMOZOTT RIZIKÓFAKTOROKKAL RENDELKEZŐ BETEGEKBEN FONTOS A TROMBOCITAAGGREGÁCIÓ-GÁTLÓ KEZELÉS (ASZPIRIN, CLOPIDOGREL). A SZERZŐK MUNKÁJUKBAN RÉSZLETESEN ISMERTETIK AZOKAT AZ ÚJ ÉS RÉGI TERÁPIÁS LEHETŐSÉGEKET, AMELYEK A PERIFÉRIÁS ÉRBETEGSÉG KEZELÉSÉRE SZOLGÁLNAK. BESZÁMOLNAK TOVÁBBÁ AZ EZEKET ALÁTÁMASZTÓ EVIDENCIÁKRÓL IS. A PERIFÉRIÁS ÉRBETEGSÉG KEZELÉSE, ILLETVE MEGELŐZÉSE, A RENDELKEZÉSRE ÁLLÓ GYÓGYSZEREK MEGFELELŐ INDIKÁCIÓBAN TÖRTÉNŐ FELHASZNÁLÁSA NAGYMÉRTÉKBEN HOZZÁJÁRULHAT A BETEGEK RIZIKÓCSÖKKENTÉSÉHEZ, ILLETVE AZ ÉLETMINŐSÉGÜK JAVÍTÁSÁHOZ.

Kulcsszavak: perifériás érbetegség, fizikai aktivitás, statinok

CONSERVATIVE TREATMENT OF PERIPHERAL ARTERIAL, OCCLUSIVE DISEASE. RECENT STUDIES SHOW THAT PERIPHERAL ARTERIAL OCCLUSIVE DISEASES ARE MAJOR RISK FACTORS FOR CARDIOVASCULAR MORBIDITY AND MORTALITY, TO SUCH EXTENT, THAT IS EQUIVALENT OF MYOCARDIAL INFARCT. MORTALITY OF SERIOUS PERIPHERAL ARTERIAL OCCLUSIVE DISEASES IN A 5-YEAR-LONG FOLLOW UP IS HIGHER THAN THAT OF COLON CANCER OR BREAST CANCER. THE EARLY DIAGNOSIS AND TREATMENT OF PERIPHERAL ARTERIAL OCCLUSIVE DISEASE IS EXTREMELY IMPORTANT. HOWEVER, NONE OF THE CURRENTLY AVAILABLE MEDICAL TREATMENT CAN COMPETE WITH THE EFFICACY OF LIFESTYLE CHANGES. PHYSICAL ACTIVITY LONGER THAN 30 MINUTES, PERFORMED THREE TIMES A WEEK CAN INCREASE THE CLAUDICATION DISTANCE BY 179%. SMOKING-RESTRICTION IS ALSO OF PARAMOUNT IMPORTANCE. PRIMARY AND SECONDARY PREVENTION OF PERIPHERAL ARTERIAL OCCLUSIVE DISEASES INVOLVE THROUGH EXPLORATION AND AVOIDANCE OF RISK FACTORS, AND ALSO RETARDATION OF PROGRESSION IF THE DISEASE IS ALREADY PRESENT. ADMINISTRATION OF STATINS CAN NOT ONLY SLOW DOWN THE PROGRESSION OF ATHEROSCLEROSIS, BUT CAN ALSO ACHIEVE A SIGNIFICANT REGRESSION, PROVIDED THAT LDL LEVELS DROP TO AT LEAST 50% OF THE INITIAL. FIBRATE-DERIVATES ARE MOST SUCCESSFULLY USED IN PATIENTS WITH LOW HDL-AND HIGH TRIGLICERID-LEVELS. MEDICAL TREATMENT OF ACCOMPANYING DISEASES, SUCH AS OF DIABETES AND HYPERTENSION IS CRUCIAL. IF NECESSARY, THROMBOCYTE AGGREGATION INHIBITORS (ASPIRIN, CLOPIDOGREL) CAN BE ADMINISTERED IN MULTI-RISK PATIENTS. THIS REVIEW FOCUSES ON THE EFFECT OF DRUGS CURRENTLY AVAILABLE FOR THE TREATMENT OF PERIPHERAL ARTERIAL OCCLUSIVE DISEASES. AUTHORS SUMMARIZE DETAILED EVIDENCES ABOUT THE USAGE OF THESE DRUGS. THE TREATMENT AND PREVENTION OF THE PERIPHERAL ARTERIAL OCCLUSIVE DISEASE CAN GREATLY REDUCE CARDIOVASCULAR AND CEREBROVASCULAR MORTALITY, AND CAN IMPROVE THE QUALITY OF LIFE.

Keywords: peripheral arterial, occlusive disease, physical activity, statins

A kardiovaszkuláris halálozás Európában a vezető halálokokat adja. A kelet-európai országokban nagyobb százalékban fordul elő, mint a nyugat-európai országokban (1). Magyarországon végzett korábbi felmérés alapján kimutatták azt, hogy az 1970-es években a férfiak és nők kardiovaszkuláris halálozása hasonló volt, mint a nyugat-európai országokban. 1998-ra Nyugat-Európában jelentős mértékben csökkent a kardiovaszkuláris halálozás, míg hazánkban növekedett (2).

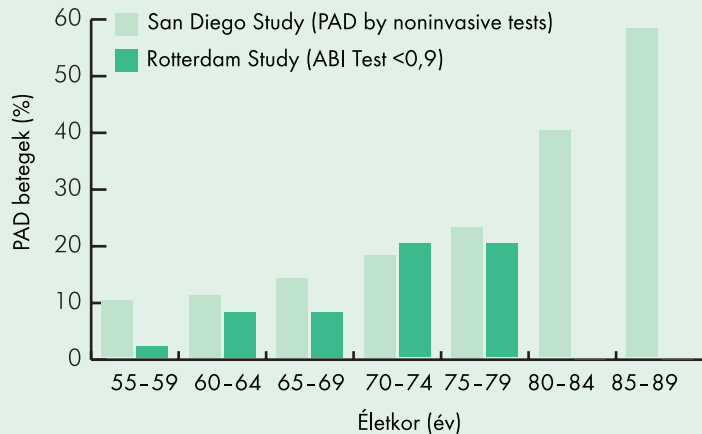
Ennek a hátterében a kardiovaszkuláris betegségek kialakulását elősegítő úgynevezett rizikófaktorok jelentős mértékű növekedése állhat. *Kannel és munkatársai* kimutatták azt, hogyha ezek a rizikófaktorok együttesen fordulnak elő, akkor többszörösére fokozódik a kardiovaszkuláris halálozás. A hipertónia 1,9-szeresére, a dyslipidaemia 1,3-szeresére növeli a kardiovaszkuláris halálozást, de ha együttesen vannak jelen, akkor 2,6-szorosára nő a kardiovaszkuláris halálozás, és ha ehhez a vércukorszint növekedése társul, akkor 4-5-szörös emelkedést lehet megfigyelni (3).

A koszorúér-betegség gyakoriságának emelkedésében ezen rizikófaktorokon kívül jelentős szerepe van a perifériás artériák szklerózisának. *Olijboek és munkatársai* kimutatták azt, hogy a metabolikus szindróma, amelyben több rizikófaktor együttesen van jelen, jóval gyakrabban fordul elő perifériás artériás érszűkületben, mint strokeban, iszkémiás szívbetegségben. (4)

Ezen kívül a perifériás érbetegség az életkorral is nő (5, 6, 7). A perifériás érbetegség jelenléte fokozza a kardiovaszkuláris rizikót, amelyet *Resnick és munkatársainak* vizsgálatai is alátámasztottak (8) (1. ábra).

Korábbi vizsgálatok kimutatták azt, hogy azoknál a betegeknél, akiknél korábban miokardiális infarktus zajlott le, a 10 éven belüli akut kardiovaszkuláris esemény előfordulásának gyakorisága 20% felett van és ezek a betegek a nagy rizikójú betegcsoportba tartoznak. *Resinszky és munkatársai* vizsgálatai is hozzájárultak ahhoz, hogy a perifériás érbetegség jelenlétét, mint úgynevezett új kardiovaszkuláris rizikó ekvivalensnek tekintsük, ami azt jelenti, hogy azok a betegek akiknek perifériás érbetegségük van,

1. ÁBRA: A PERIFÉRIÁS ÉRBETEGSÉG ELŐFORDULÁSÁNAK GYAKORISÁGA AZ ÉLETKOR FÜGGVÉNYÉBEN



ugyanolyan rizikóval rendelkeznek, mintha korábban miokardiális infarktusuk lett volna (9). Ezt bizonyítják a korábbi vizsgálatok, amelyekben megállapították azt, hogy az 5 éven belüli halálozás nagyobb a súlyos perifériás érbeteggekben, mint vastagbélrákban és emlőrákban (10, 11, 12) (2. ábra). Ez is alátámasztja a perifériás érbetegségek diagnózisának jelentőségét. Különösen akkor, amikor minden 10. perifériás érbeteg közül csak egynél figyelhető meg a típusos klaudikációs panasz (13). Ezért a terápia alapja a perifériás érbetegség korai, korrekt diagnózisa.

A PERIFÉRIÁS ÉRBETEGEK KONZERVATÍV KEZELÉSE

ÉLETMÓDBELI VÁLTOZTATÁSOK

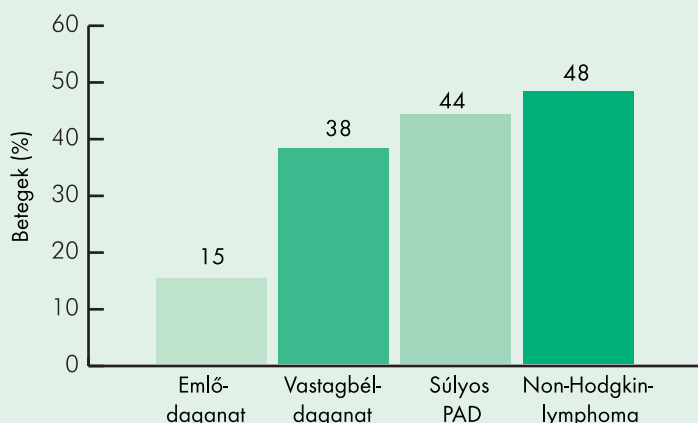
FIZIKAI AKTIVITÁS

Az előzőek alapján nyilvánvaló, hogy törekedni kell az agresszív rizikócsök-

kentésre, valamint arra, hogy a perifériás érbetegség progresszióját gátoljuk, vagy ha lehetséges a kialakulását megakadályozzuk.

Ennek egyik módja az életmódbeli változtatás, a rendszeres fizikai aktivitás. A fizikai aktivitás csökkenti azokat a rizikó tényezőket, amelyek a perifériás érbetegség kialakulásához vezetnek, ezáltal segítheti a megelőzést. Korábbi kontrollált tanulmányok azt igazolták, hogy a már kialakult perifériás érszűkületben is jelentős mértékű javulás várható a fizikai aktivitástól (14). 21 tanulmány metaanalízise arra hívta fel a figyelmet, hogy a fizikai aktivitás 179%-kal növelte a klaudikációs távolságot (14). A legkedvezőbb hatást akkor észlelték, amikor az egyes aktivitások időtartama 30 percnél hosszabb volt, és a betegek legalább hetente három alkalommal végeztek rendszeres testmozgást, amelynek során közel a maximális fájdalmat érték el (14). Ez a javulás tartós, 12 hónapos fizikai aktivitás után is észlel-

2. ÁBRA: AZ 5 ÉVEN BELÜLI HALÁLOZÁS NAGYOBB A SÚLYOS PERIFÉRIÁS ÉRBETEGEK BEN, MINT VASTAGBÉLDAGANATBAN ÉS EMLŐDAGANATBAN. RELATÍV 5 ÉVES HALÁLOZÁS



hető volt. Leng és munkatársai arra hívták fel a figyelmet, hogy az angioplasztikához és a trombocitaaggregáció-gátló kezeléshez képest a fizikai aktivitás kedvezőbb hatást fejtett ki a klaudikációs távolságra (14). A kardiális rehabilitációra járó betegek között kedvezőbb eredményeket észleltek, amit a betegek nagyobb motivációjával magyaráztak (15).

A fizikai aktivitás kedvező hatása nem elsősorban a kollaterális áramlás növekedésével, hanem más mechanizmusokkal magyarázható, így például az endothelsejtek vazodilatációs funkciójának gyulladással válaszra adott képessége kedvezően változik, ezen kívül a vázizom anyagcseréje javul. Fokozódik a perifériás szövetek oxigenizációja, csökken a vér viszkozitása, és ezek együttesen javítják a fizikai aktivitás hatására kialakuló tüneteket (15). Az ACC/AHA 2006-os ajánlása alapján felügyelet mellett végzett fizikai aktivitás a klaudikáció intermittens elsődleges terápiája, amelyet A típusú evidencia igazolt. Ennek időtartama 35-45 perc legyen, legalább heti 3-szor, minimum 12 hétig, amit szintén A típusú evidencia támaszt alá. A felügyelet nélkül végzett fizikai aktivitás hatékonysága klaudikáció intermittensben nem bizonyított, B-típusú evidencia (15).

A DOHÁNYZÁS MEGSZÜNTETÉSE

Az életmódbeli változtatás másik fontos eleme a dohányzás megszüntetése. Jól ismert az, hogy a nikotin fokozza az erek összehúzódását, a trombocitaaggregációt, valamint a dohányzás során kialakult hipoxia direkt endothel hatása is elősegíti a perifériás érbetegség kialakulását, illetve súlyosbodását. Az Amerikai Egyesült Államokban a felnőttek 25%-a dohányzik és a dohányosok 1/3-a akar leszokni a dohányzástól évente, de csak 20% kap megfelelő szakmai segítséget. A szakmai segítség nélkül történő leszokás sikere 10% alatt van, míg az orvos által segített dohányzás abbahagyásának sikere 30%-os (16, 19). Mi a feladata az orvosnak? Egyrészt legalább három percig tartó szakmai felvilágosítás, amelyben tájékoztatjuk a beteget a dohányzás káros hatásairól, másrészt, amennyiben a tanácsadás nem eredményes, a gyógyszeres

kezelési lehetőségeket ismertetjük (16, 17, 18, 19). A tanácsadás és a gyógyszeres kezelés önmagában is sikeres lehet, de a kettő együttes alkalmazása nagyobb mértékben fokozza a dohányzás megszüntetésének arányát (16, 17, 18). Az orvosok gyakran kihagyják ezt a lehetőséget (19). Pedig a dohányzás a perifériás érbetegség egyik legfontosabb rizikófaktora (20). Korábbi metaanalízis szerint a dohányzás abbahagyása csökkenti a klaudikáció súlyosságát, a betegség progresszióját, az amputáció gyakoriságát, az iszkémiás tüneteket, a miokardiális infarktusz és vaszkuláris halálozás gyakoriságát (21). Az American Food and Drug Administration (FDA) 6 terméket ajánl a dohányzástól leszokáshoz. Az elnyújtott hatású bupropion (Zyban) és 5 nikotinpótló terméket: gum (rágógumi), lozsege, transzdermális tapasz, orrspray, inhalátor. Ezek mindegyike segíti a dohányzástól való leszokást. A nortriptyline (Pamelor) szerotonin-reuptake-gátló és a clonidine (Catapes) centrális α -2 agonista szintén segíti a leszokást, de az FDA nem javasolja, mint dohányzás-ellenes szereket. Igéretesnek tűnik az endocannabinoid-1 receptor-gátló rimonabant alkalmazása, a RIO-tanulmány szerint szignifikánsan javította a dohányzástól való leszokást (22). A nikotin a hatását a nikotin-cholinerg-receptoron (nAChR) keresztül fejt ki centrálisan és perifériásan egyaránt. Eddig 10 féle nikotin-cholinerg-receptort identifikáltak, de úgy tűnik, hogy a nikotin függőségért az $\alpha_4\beta_2$ -alegység felelős. A nikotin agonistaként is és antagonistaként is hat ezeken a receptorokon. A korábban említett bupropion a nikotin-cholinerg-receptorokon keresztül hat, hatást fejt ki a dopaminerg és adrenerg neurotransmisszióra. Az új varenicline speciálisan a nikotin-cholinerg-receptor $\alpha_4\beta_2$ -alegységén keresztül hat és parciais agonista és antagonistá hatást fejt ki ezeken a receptorokon. Az agonista hatás eredményeként csökkenti a dohányzás abbahagyásakor jelentkező tüneteket, az antagonistá hatásként csökkenti az ismételt dohányzás megkezdésének szükségességét. Reméljük ez az újszerű, amely *Champix* néven került forgalomba áttörést jelenthet a dohányzástól való leszokás elősegítésében.

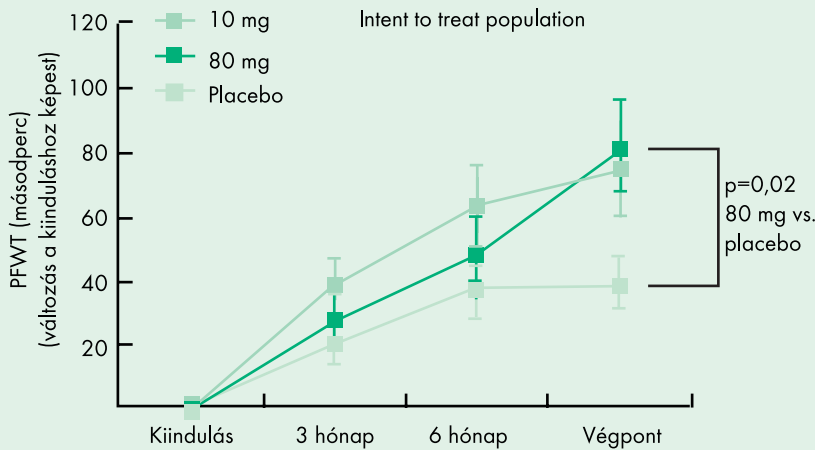
Másik lehetőség immunterápia alkalmazásával a nikotin ellen vakcina kifejlesztése, az antitest kötődik a nikotinhoz és ez az antitest nikotin-komplex túl nagy ahhoz, hogy kapcsolatba lépjen az nAChR-ral. ACA/AHA ajánlás alapján a perifériás érbetegségben szenvedő dohányosoknál a dohányzás minél előbbi megszüntetése javasolt, amelyet életmód-változtatással, nikotinpótló kezeléssel, vagy bupropion adásával érünk el. Ezt B-típusú evidencia támasztja alá (15).

GYÓGYSZERES KEZELÉS

A LIPIDCSÖKKENTÉS JELENTŐSÉGE A PERIFÉRIÁS ÉRBETEGSÉG KEZELÉSÉBEN

A gyógyszeres kezelés egyik fontos eleme a dohányzáson kívüli egyéb kardiovaszkuláris rizikófaktorok csökkentése. A különböző nagy klinikai tanulmányok bizonyították azt, hogy a hiperlipidémia a perifériás érbetegség rizikófaktora. A lipidcsökkentő terápia alkalmazása olyan perifériás érbetegknél, akiknek koronária, vagy cerebrovaszkuláris betegsége van, csökkenti a tüneteket és javítja az életminőséget (23, 24, 25, 43, 44, 45, 46, 47, 48). A simvastatin vagy atorvastatin alkalmazása szignifikánsan csökkentette a klaudikációs panaszokat. Más tanulmányok arra hívták fel a figyelmet, hogy az erélyes lipidcsökkentő kezelés csökkenti a carotis intima-media vastagságot, és ezáltal az ateroszklerózis progresszióját (26) (3. ábra). Az intravaszkuláris UH-vizsgálat lehetővé teszi a plakkok volumenének vizsgálatát (27). A REVERSAL-tanulmány arra hívta fel a figyelmet, hogy a nagy dózisz atorvastatin kezelés jelentős mértékű LDL csökkenést létrehozva mérsékelte a plakk progresszióját, sőt azoknál a betegeknek, akiknek a kiindulási LDL-koleszterin értékhez képest 50%-kal csökkent az LDL-szintje, ott nemcsak a progresszió csökkent, hanem a plakk regresszióját, visszafejlődését is ki lehetett mutatni (27). Más tanulmányok is azt bizonyították, hogy a lipidszintek normalizálása csökkenti az ateroszklerózis progresszióját és a klaudikáció súlyosságát (49). Nagy beteganyagban a HPS-tanulmány szintén azt igazolta, hogy napi 40 mg simvastatin alkal-

3. ÁBRA: AZ ATORVASTATIN HATÁSA A FÁJDALOM JELENTKEZÉSÉIG ELTELT IDŐRE

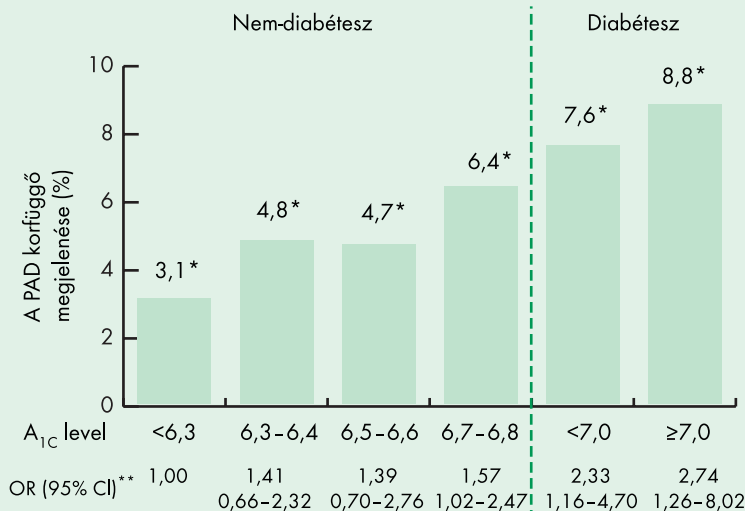


mazása szignifikánsan csökkentette a kardiovaszkuláris iszkémiás eseményeket a perifériás érbetegségben szenvedő csoportban annak ellenére, hogy a kiindulási LDL-C-szintjük alacsony volt. (28) A HPS-tanulmány arra is felhívta a figyelmet, hogy diabéteszes betegekben a perifériás nagyér szövődmények gyakorisága szignifikánsan csökkent. Ezen eredményeket figyelembe véve az ACA/AHA ajánlás a HMG-koenzim-A redukáz-gátló adását javasolja minden perifériás érbetegnek. 2,6 mmol/l-nél kisebb LDL-C-értéket kell elérni ezeknél a betegeknek. A nagyon magas rizikójú perifériás érbetegyeknél az 1,8 mmol/l-es LDL-célértéket kell elérni. Ezen ajánlást B-típusú evidencia támasztja alá. A fibrátokkal történő kezelés hasznos lehet olyan perifériás érbetegek számára, akiknek a HDL-szintjük ala-

csony, trigliceridszintjük magas és az LDL-szintjük normális. Ezt C-típusú evidencia támasztja alá (15). A kardiovaszkuláris betegségben szenvedő antihipertenzív kezelésben részesülő perifériás érbetegek vizsgálata alapján a hipertónia a perifériás érbetegség egyik fő rizikófaktora, de az antihipertenzív kezelés hatása a betegség progressziójára nem teljesen világos (29). Nincs adat arra vonatkozóan, hogy a perifériás érbetegek antihipertenzív kezelése hogyan hat a klinikai kimenetelre. Ez azzal is magyarázható, hogy a perifériás érbetegséggel összefüggő esetek száma nagyon alacsony. A korábbi vizsgálatok arra hívták fel a figyelmet, hogy a béta-blokkoló alkalmazása claudicatio intermittensben ronthatja a tüneteket, csökkentheti a vérátáramlást a láb-ban. Korábbi tanulmányok metaanalí-

zise ezzel ellentétes eredményt bizonyított. Kimutatták azt, hogy a béta-blokkolók alkalmazása biztonságos perifériás érbetegségben, kivéve a súlyos elzáródást (30, 31). Az ACA/AHA ajánlás alapján a hipertóniás perifériás érbetegyeknél 140/90 Hgmm-es, míg a krónikus vesebetegséggel és diabéteszrel társuló perifériás érbetegyeknél 130/80 Hgmm-es vérnyomás értéket kell elérni. A béta-blokkoló hatékony vérnyomáscsökkentő és nem kontraindikált perifériás érbetegyekben. A fentieket A-típusú evidencia bizonyítja. Az ACE-gátlók használata tüneteket mutató, valamint aszimptómás perifériás érbetegyeknél a kardiovaszkuláris események rizikójának csökkentése érdekében ajánlott, amelyeket B, illetve C-típusú evidencia alapján javasolnak (15).

Montner és munkatársainak vizsgálatai is bizonyították azt, hogy a magas vércukorszint fokozza a perifériás érbetegség rizikóját. Tanulmányukban azt találták, hogy mind a nem-diabéteszes, mind a diabéteszes betegcsoportban a magasabb HgBA_{1c}-vel rendelkező egyéneknél a perifériás érbetegség előfordulása szignifikánsan nagyobb volt az alacsonyabb HgBA_{1c} értékkel rendelkezőkhöz képest (32) (4. ábra). Más prospektív tanulmány arra hívta fel a figyelmet, hogy a szoros glükózkontroll csökkenti a claudicatio intermittens incidenciáját, és a láb iszkémiáját (33). A United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 59) arra hívta fel a figyelmet, hogy a hiperglikémia csökkentése nemcsak a perifériás érbetegség kifejlődését gátolja, de csökkenti a perifériás érbetegséghez társuló kardiovaszkuláris betegségek gyakoriságát is (34). Az intenzív inzulin terápia 22%-kal csökkentette a perifériás érbetegyek klauzikációját, a perifériás revaszkularizáció, vagy amputáció szükségességét. A megfelelő szénhidrátkontroll 1-es és 2-es típusú diabéteszben egyaránt csökkenti a mikrovaszkuláris komplikáció lehetőségét perifériás érbetegyekben (33, 34). Ezen vizsgálati eredmények alapján az ACA/AHA ajánlás kiemeli a megfelelő lábápolás, a megfelelő cipőviselés, lábellenőrzés, a láb bőrének hidratáló krémmel való rendszeres kezelésének szükségességét. Hangsúlyozza a meglévő bőrléziók és fekélyek minél előbbi ha-

4. ÁBRA: A PERIFÉRIÁS ÉRBETEGSÉG ÉS A HgBA_{1c} KAPCSOLATA. P=0,008 TELJES POPULÁCIÓBAN; *P<0,001 NEM-DIABÉTESZES; **P=0,041 NEM-DIABÉTESZES

tékony kezelését perifériás artériás érbetegségben. Ezen ajánlását B-típusú evidencia alapján teszi. A diabéteszes perifériás érbetegségben a HgA_{1c}-szint célértéke <7% legyen, a mikrovaszkuláris szövődmények és a kardiovaszkuláris rizikó csökkentése érdekében. Ezt az ajánlását C-típusú evidencia támasztja alá (15).

Korábbi vizsgálatok bizonyították a homocisztein jelentőségét az ateroszklerózis kialakulásában. A magas homociszteinszint direkt endothel károsító, gyulladáserkentő és az oxidatív folyamatokat fokozó hatása révén elősegíti az ateroszklerózis kialakulását, vagy a meglévő ateroszklerózis progresszióját fokozza. A hiperhomociszteinémia kialakulásában részben genetikai tényezők, részben betegségek és vitaminihiány játszik szerepet (35). Graham vizsgálatai szerint a magas homociszteinszint független perifériás ateroszklerózist kiváltó rizikófaktor és fokozza a kardiovaszkuláris halálozás rizikóját is (35). A B₁₂ és folsav pótlása csökkentheti a homociszteinszintet (35). *Hiatt és munkatársai* nem kontrollált vizsgálatban bizonyították azt, hogy a szérum homocisztein koncentráció csökkentése kedvező hatást fejt ki a perifériás érbetegség tüneteire (36). Korábbi vizsgálatok alapján az ACA/AHA azt ajánlja, hogy 14 mmol/l feletti szérum homociszteinnel rendelkező perifériás érbetegeknél folsav és B₁₂-vitamin pótlása elkezdhető, de felhívja a figyelmet arra, hogy ennek egyértelmű kedvező hatása a korábban végzett C-típusú evidencia alapján nem bizonyított.

Az ateroszklerózis kialakulásában jelentős szerepe van a trombocita-funkció megváltozásának. A trombocita-aktiváció elősegíti a trombusképződést és a trombocita-aktiváció során képződő anyagok fokozzák a simaizomsejt proliferációját, elősegítve az ateroszklerózis progresszióját. Ezen mechanizmus ismeretében kezdetől fogva alkalmazták a trombocitaaggregáció-gátlókat a perifériás érbetegség kezelésére. Korábbi tanulmányok bizonyították azt, hogy az aszpirin és a dipyridamol (Persantine) csökkenti a klaudikációs fájdalmat és fokozza a nyugalmi keringést, valamint javítja a koagulációs profilt (36, 37). A 6. ACCP Konszenzus Konferencia az aszpirint magában 81-325

mg/napi dózisban, vagy dipyridammal kombinálva javasolja klaudikáció intermittensben (38). A CAPRIE-tanulmányban 6500 beteg vizsgálata során azt bizonyították, hogy a clopidogrel (Plavix) kedvezőbb hatású az aszpirinnel szemben (39). Ez az eredmény vezetett arra, hogy az FDA javasolja a clopidogrel alkalmazását a perifériás érbetegek szekunder prevenciójában (40). Ezen tanulmányok eredményét figyelembe véve az ACA/AHA a 2006-os ajánlásában megállapítja azt, hogy a trombocitaaggregáció-gátló kezelés csökkenti az AMI-t, stroke-ot és a vaszkuláris halálozást perifériás érbetegekben. 75-350 mg/napi aszpirin dózist javasol az AMI, stroke és vaszkuláris halálozás csökkentésére perifériás érbetegeknél. Ezen megállapítást A-típusú evidencia támasztja alá. A napi 75 mg dózisban alkalmazott clopidogrel az aszpirin helyettesítője lehet az AMI, stroke, vagy a vaszkuláris halálozás csökkentésére a perifériás érbetegeknél, amelyet B-típusú evidencia igazolt. A warfarin kezelés nem csökkentette a vaszkuláris iszkémiás eseményeket perifériás érbetegeken (C-típusú evidencia alapján) (15).

Az előbb említett fő vaszkuláris rizikófaktorok csökkentésén kívül a perifériás artériás érbetegségben a fájdalom megléte esetén számos más terápiás lehetőség is adott a tünetek csökkentésére az életminőség javítására, és az élettartam hosszabbítására. A cilostazol foszfodiszteráz-3 gátló a trombocitaaggregáció-gátlás, a lipoproteinlipáz aktivitás fokozásán és az artéria dilatáción keresztül képes javítani a tüneteket és csökkenteni a betegség progresszióját (36). Placebo-kontrollált tanulmányokban bizonyították azt, hogy a cilostazol alkalmazása növeli a klaudikációs távolságot (41). A hatás eléréséhez a megfelelő dózis alkalmazása szükséges: 2×100 mg napi dózis javítja a tüneteket, míg napi 100 mg dózis mellett ez a kedvező hatás nem figyelhető meg (42). A gyakrabban előforduló mellékhatások: fejfájás, hasi fájdalom, hasmenés, hányinger, szédülés és vízretenció. Szívelégtelenségben történő alkalmazása tilos! Az erythromycin, omeprazol, diltiazem, ketoconazol, fluoxetin, nefazodon, sertralin növeli a koncentrációját, ezért ezekkel történő

együttes alkalmazáskor a dózist a felére kell csökkenteni (42). Az ACA/AHA 2006-os ajánlása az életminőséget rontó klaudikációban – amennyiben szívelégtelenség nincs – javasolja a cilostazol alkalmazását A-típusú evidencia alapján (15).

A másik gyakran alkalmazott terápia perifériás artériás érbetegségben a pentoxifyllin (Trental) (36, 37). A rheológiai és trombocitaaggregáció-gátló hatása miatt már 1984-ben alkalmazták a klaudikáció kezelésére. Korábbi vizsgálatok kimutatták azt, hogy a pentoxifyllin mérsékelten hat a klaudikációs távolságra, ezért nem indikálták a széles körben való alkalmazását (36, 37). Más tanulmány arra hívta fel a figyelmet, hogy a 6, illetve 12 hónapos pentoxifyllin kezelés a klaudikáció panaszokat szignifikánsan jobban csökkentette a placebocsoporthoz képest (41). *Hiatt és munkatársai*, valamint *Ouriel és munkatársai* arra hívták fel a figyelmet, hogy pentoxifyllin hatékonysága kisebb, mint a cilostazol (Pletal) (36, 37). Ezen vizsgálati eredményeket figyelembe véve az ACA/AHA 2006-os ajánlása napi 3×400 mg pentoxifyllin adását javasolja, de felhívja a figyelmet arra, hogy a pentoxifyllin klinikai hatékonysága a klaudikációra csekély és nem teljesen bizonyított a C-típusú evidencia alapján (15). Az L-arginin az NO prekürzora. Az NO csökkenti az ateroszklerózis progresszióját, az artéria dilatációját váltja ki, ezért klaudikáció intermittensben L-arginin adagolást kezdtek el, de a rendelkezésre álló B-típusú evidencia nem tartja teljesen megalapozottnak ezt a kezelést (15). A propionyl-L carnitin a zsírsavat a sejtplazmából a mitochondriumba szállítja, ezáltal javítja az energia hasznosulását. A propionyl-L carnitin alkalmazása B-típusú evidencia alapján nem teljesen bizonyított klaudikáció intermittensben (15). A Ginkgo biloba levél kivonata flavonoidot, glycozidot, ginkgolidot tartalmaz, amelyek antioxidáns, trombocitaaggregáció-gátló és mikrocirkuláció javító hatással rendelkeznek. 40-200 mg dózisban való alkalmazása kismértékben javítja a klaudikációs távolságot, de a rendelkezésre álló B-típusú evidencia alapján az ACA/AHA 2006-os ajánlásában azt fogalmazza meg, hogy hatása nem teljesen bizonyított (15).

A prosztaglandin- I_2 (PGI_2) szisztémásan tágítja az artériákat, gátolja a trombocitaaggregációt. A 4S-izomer hatékonyabb, mint a 4R-izomer. Az orális prosztaglandinok a PGI_2 szintetikus analógjai. Beraprost, iloprost néven alkalmazzák (15). Használatuk során gyakran, mintegy 27%-ban kipirulás, 39%-ban köhögés, 30%-ban fejfájás, 14%-ban „flue-like” szindróma, 13%-ban hányinger, 15%-ban hipotónia, 12%-ban nyaki spazmus, 8%-ban álmatlanság fordul elő. A mellékhatások nagy százalékban történő előfordulása miatt széles körben nem terjedt el az alkalmazásuk. Az atheroszklerózis kialakulásában és progressziójában jelentős szerepe van a krónikus gyulladásnak, ezek fenn-

tartásában gyakran Chlamydia infekció, illetve vírusinfekció állhat. Ezért *Ouriel* és *munkatársai* a betegek egy részében makrolid antibiotikum adását javasolják a Chlamydia infekció megszüntetésére. Ezen kívül a tüneteket javíthatja, a progressziót gátolhatja a hiperbárikus oxigén terápia és a jövő szerének tekinthető az angiogenetikus növekedési faktorok alkalmazása (37).

Az atheroszklerózis az érrendszer különböző részét érintve központi idegrendszeri, kardiovaszkuláris és perifériás artériás károsodás tüneteit hozhatja létre, ezzel rontva a betegek életminőségét, csökkentve élettartamát. A kialakult atheroszklerotikus elváltozás megszüntetése, progresszió

gátlása kevésbé hatékony, mint az atheroszklerózis megelőzése. Ezért törekedni kell arra, hogy az atheroszklerózist kiváltó rizikófaktorokat minél korábban és hatékonyabban kezeljük, ezzel megelőzhetjük a betegség kialakulását. Amennyiben már kialakult a betegség, csökkenthetjük annak progresszióját. A rendelkezésre álló egyéb gyógyszeres kezelések megfelelő indikációban történő alkalmazása hozzájárulhatnak a tünetek és a szövődmények csökkentéséhez. De az indikáció során tisztában kell lennünk az alkalmazott szerek hatékonyságával és mellékhatás-spektrumával is. Az ezek ismeretében történő alkalmazás elősegítheti a perifériás érbetegségek hatékonyabb kezelését.

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE:

ACC/AHA AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY/AMERICAN HEART ASSOCIATION
 FDA FOOD AND DRUG ADMINISTRATION
 RIO RIMONABANT IN OBESITY
 REVERSAL REVERSAL OF ATHEROSCLEROSIS WITH AGGRESSIVE LIPID LOWERING
 UH ULTRAHANG
 HPS HEART PROTECTION STUDY
 ACE ANGIOTENZIN-KONVERTÁZ-GÁTLÓ

HbA_{1c} HEMOGLOBIN A_{1c}
 UKPDS UNITED KINGDOM PROSPECTIVE DIABETES STUDY
 B₁₂ B₁₂-VITAMIN
 ACCP AMERICAN COLLEGE OF CHEST PHYSICIANS
 CAPRIE CLOPIDOGREL VERSUS ASPIRIN IN PATIENTS AT RISK OF ISCHAEMIC EVENTS
 AMI AKUT MIOKARDIÁLIS INFARKTUS
 NO NITROGÉN-MONOXID
 PGI₂ PROSZTAGLANDIN I₂

IRODALOM

1. AHA, 1997 Heart and Stroke Statistical Update* KSH 1999.
2. Vargáné Hajdú P, Ádány R. A keringési rendszer betegségei okozta korai halálozás trendjei Magyarországon és az Európai Unióban, 1970–1997-ig. Orvosi Hetilap 2000; 141(12): 601–607.
3. Kannel W. In: Hypertension: Pathophysiology and Treatment. New York McGraw-Hill Inc; 1977. p. 888–909.
4. Olijhoek JK, van der Graaf Y, et al. The metabolic syndrome is associated with advanced vascular damage in patients with coronary heart disease, stroke, peripheral arterial disease or abdominal aortic aneurysm. Eur Heart J 2004; 25: 342–348.
5. Figure adapted from Creager M, ed. Management of Peripheral Arterial Disease. Medical, Surgical and Interventional Aspects. 2000.
6. Meijer WT, Hoes AW, Rutgers D, et al. Peripheral arterial disease in the elderly: The Rotterdam Study. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1998; 18: 185–192.
7. Criqui MH, Fronek A, Barrett-Connor E, et al. The prevalence of peripheral arterial disease in a defined population. Circulation 1985; 71: 510–515.
8. Resnick HE, Lindsay RS, McDermott, et al. Relationship of high and low ankle brachial index to all-cause and cardiovascular disease mortality: the Strong Heart Study. Circulation 2004; 109: 733–739.
9. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001; 285: 2486–2497.
10. Criqui MH. Peripheral arterial disease epidemiological aspects. Vasc Med 2001; 6 (Suppl 1): 3–7.
11. McKenna M, Wolfson S, Kuller L, et al. The ratio of ankle and arm arterial pressure as an independent predictor of mortality. Atherosclerosis 1991; 87: 119–28.
12. Ries LA, Wingo PA, Miller DS, et al. The annual report to the nation on the status of cancer, 1973-1997, with a special section on colorectal cancer. Cancer 2000; 88: 2398–2424.
13. Diehm C, Schuster A, Allenberg JR, et al. High prevalence of peripheral arterial disease and co-morbidity in 6880 primary care patients: cross-sectional study. Atherosclerosis 2004; 172: 95–105.
14. Stewart KJ, Hiatt WR, Regensteiner: Exercise training for claudication. N Engl J Med 2002; 347: 1941–1951.
15. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients with Peripheral Arterial Disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Associations for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (writing committee to develop guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease)-summary of recommendations. J Vasc Interv Radiol 2006; 17: 1383–1398.
16. Rigotti NA. Clinical practice. Treatment of tobacco use and dependence. N Engl J Med 2002; 346: 506–512.
17. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence: A US Public Health Service report. The Tobacco Use and Dependence Clinical Practice Guideline Panel, Staff, and Consortium Representatives. JAMA 2000; 283: 3244–3254.
18. Krupski WC, Nguyen HT, Jones DN, et al. Smoking cessation counseling: a missed opportunity for general surgery trainees. J Vasc Surg 2002; 36: 257–262.
19. Fiore MC. US public health service clinical practice guideline: treating tobacco use and dependence. Respir Care 45: 1200–1262.
20. Regensteiner JG, Hiatt WR. Current medical therapies for patients with peripheral arterial disease: a critical review. Am J Med 2002; 112: 49–57.
21. Girolami B, Bernardi E, Prins MH, et al. Treatment of intermittent claudication with physical training, smoking cessation, pentoxifylline, or nafronyl: a meta-analysis. Arch Intern Med 1999; 159: 337–345.
22. Tucci SA, Halford JC, Harrold JA, et al. Therapeutic potential of targeting the endocannabinoids: implications for the treatment of obesity, metabolic syndrome, drug abuse and smoking cessation. Curr Med Chem 2006; 13(22): 2669–2680.
23. LaRosa JC, He J, Vupputuri S. Effect of statins on risk of coronary disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. JAMA 1999; 6: 282–2340.
24. Blankenhorn DH, Azen SP, Crawford DW, et al. Effects of colestipol-niacin therapy on human femoral atherosclerosis. Circulation 1991; 83: 438–447.
25. Pedersen TR, Kjekshus J, Pyörälä K, et al. Effect of sim-

- vastatin on ischemic signs and symptoms in the Scandinavian simvastatin survival study (4S). *Am J Cardiol* 1998; 81: 333–335.
26. Taylor AJ, Kent SM, Flaherty PJ, et al. ARBITER: Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol: a randomized trial comparing the effects of atorvastatin and pravastatin on carotid intima medial thickness. *Circulation* 2002; 106: 2055–2060.
 27. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis. *JAMA* 2004; 291: 1071–1080.
 28. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7–22.
 29. Regensteiner JG, Hiatt WR. Current medical therapies for patients with peripheral arterial disease: a critical review. *Am J Med* 2002; 112: 49–57.
 30. Radack K, Deck C. Beta-adrenergic blocker therapy does not worsen intermittent claudication in subjects with peripheral arterial disease. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1991; 151: 1769–1776.
 31. Solomon SA, Ramsay LE, Yeo WW, et al. Beta blockade and intermittent claudication: placebo controlled trial of atenolol and nifedipine and their combination. *BMJ* 1991; 303: 1100–1103.
 32. Muntner P, Wildman RP, Reynolds K, et al. Relationship between HbA_{1c} level and peripheral arterial disease. *Diabetes Care* 2005; 28: 1981–1987.
 33. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA* 2002; 287: 2570–2581.
 34. Adler AI, Stevens RJ, Neil A, et al. UKPDS 59: hyperglycemia and other potentially modifiable risk factors for peripheral vascular disease in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 894–899.
 35. Graham IM, Daly LE, Refsum HM, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project. *JAMA* 1997; 277: 1775–1781.
 36. Hiatt WR. Medical treatment of peripheral arterial disease and claudication. *N Engl J Med* 2001; 344: 1608–1621.
 37. Ouriel K. Peripheral arterial disease. *Lancet* 2001; 358: 1257–1264.
 38. Jackson MR, Clagett GP. Antithrombotic therapy in peripheral arterial occlusive disease *Chest* 2001; 119 (Suppl1): 283S–299S.
 39. Arteriosclerosis; prevention & control; Aspirin; administration & dosage; adverse effects; therapeutic use; Brain Ischemia; Cohort Studies; Double-Blind Method; Female; Follow-Up Studies; Hemorrhage; chemically induced; Humans; Male; Myocardial Ischemia; Peripheral Vascular Diseases; Platelet Aggregation Inhibitors; Research Support, Non-U.S. Gov't; Ticlopidine; analogs & derivatives; Treatment Outcome. *Lancet* 1996; 348: 1329–1339.
 40. *Health Technol Assess.* 2004; 8 (38): III-IV, 1–196. Review.
 41. De Sanctis MT, De Sanctis MT, Cesarone MR, et al. Treatment of long-distance intermittent claudication with pentoxifylline: a 12-month, randomized trial. *Angiology* 2002; 53 (Suppl1): S13–17.
 42. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, et al. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients with Peripheral Arterial Disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Associations for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (writing committee to develop guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease)-summary of recommendations. *J Vasc Interv Radiol* 2006; 17: 1383–1398.
 43. Ansell BJ, Watson KE, Fogelman AM. An evidence-based assessment of the NCEP Adult Treatment Panel II guidelines. National Cholesterol Education Program. *JAMA* 1999; 282: 2051–2057.
 44. Elam MB, Hunninghake DB, Davis KB, et al. Effect of niacin on lipid and lipoprotein levels and glycemic control in patients with diabetes and peripheral arterial disease: the ADMIT study: A randomized trial. *Arterial Disease Multiple Intervention Trial.* *JAMA* 2000; 284: 1263–1270.
 45. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7–22.
 46. Buchwald H, Bourdages HR, Campos CT, et al. Impact of cholesterol reduction on peripheral arterial disease in the Program on the Surgical Control of the Hyperlipidemias (POSCH). *Surgery* 1996; 120: 672–679.
 47. Duffield RG, Lewis B, Miller NE, et al. Treatment of hyperlipidaemia retards progression of symptomatic femoral atherosclerosis. A randomised controlled trial. *Lancet* 1983; 2: 639–642.
 48. Buchwald H, Varco RL, Matts JP, et al. Effect of partial ileal bypass surgery on mortality and morbidity from coronary heart disease in patients with hypercholesterolemia. Report of the Program on the Surgical Control of the Hyperlipidemias (POSCH). *N Engl J Med* 1990; 323: 946–955.
 49. Muntner P, Wildman RP, Reynolds K, et al. Relationship between HbA_{1c} level and peripheral arterial disease. *Diabetes Care* 2005; 28: 1981–1987.